Aus dem chemischen Institut der Universität Breslau.

Über partielle Racemie.

Inaugural-Dissertation,

welche

nebst den beigefügten Thesen

mit Genehmigung der

Hohen philosophischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

Sonnabend den 4. Juli 1903, mittags 11½ Uhr

in der

Aula Leopoldina der Universität

öffentlich verteidigen wird

Otto Bobertag.

Opponenten:

Herr **cand. phil. Georg Klose.**

Herr **Drd. phil. Alfred Wiedemann.**

Breslau 1903.

Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Vorliegende Arbeit wurde im Sommersemester 1902 und Wintersemester 1902/03 im chemischen Institut der Universität Breslau ausgeführt.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet,

Herrn Geheimen Regierungsrat

Professor Dr. A. Ladenburg

für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei ihrer Ausführung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Die Spaltung racemischer Verbindungen.

Seitdem Pasteur in den fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts seine berühmten Spaltungen der Traubensäure in die optisch aktiven Weinsäuren ausgeführt hat, sind die racemischen Verbindungen, besonders auf Grund von van't Hoffs Hypothese vom asymmetrischen Kohlenstoffatom, ein Gegenstand sehr eingehenden Studiums geworden. Merkwürdigerweise aber, obgleich die von Pasteur angewandten Spaltungsmethoden natürlich wesentlich vervollkommnet wurden, ist es doch viele Jahre hindurch unmöglich gewesen, ihnen prinzipiell neue hinzuzufügen. Vielmehr blieb es immer nur bei den folgenden bekannten drei Methoden:

1. Spontane Spaltung durch Krystallisation,
2. Spaltung durch Vergärung,
3. Spaltung einer racemischen Säure (oder Base) durch eine optisch aktive Base (respektive Säure).

Die erste dieser Methoden beruht darauf, dass die optisch aktiven Bestandteile einer racemischen Verbindung unter gewissen Bedingungen gleichzeitig, aber in enantiomorphen Formen auskrystallisieren. Durch rein mechanisches Auslesen der einzelnen Krystallindividuen lässt sich so eine völlige Trennung der optischen Antipoden von einander herbeiführen. Der Anwendbarkeit dieser Methode, die Pasteur[1]) im Jahre 1848 entdeckte, als er eine Lösung

[1]) Ann. Chim. Phys. (3) 24; 442.

von traubensaurem Natrium-Ammonium zur Krystallisation stellte, sind sehr enge Grenzen gezogen. Erstens krystallisieren die beiden optischen Isomeren oft als Verbindung, wie es bei den Weinsäuren der Fall ist, die in äquimolekularer Lösung als Traubensäure mit einander verbunden ausfallen. Zweitens, wenn auch gesonderte Krystallisation erfolgt, so ist doch die Enantiomorphie der Krystalle häufig zu mangelhaft ausgebildet, um deren Trennung zu erlauben; und überhaupt wird sich diese nur bei Salzen, die sich in schönen Krystallen abscheiden, hinreichend leicht ausführen lassen. Endlich befindet man sich hier in Abhängigkeit von der Temperatur, so dass, wenn hierauf keine Rücksicht genommen wird, die Spaltung bisweilen nicht eintritt. Als z. B. Scacchi[1]) Pasteurs Versuch mit traubensaurem Natrium-Ammonium wiederholte, erhielt er ein Salz, das keine Hemiëdrie zeigte und in Lösung die Ebene des polarisierten Lichtstrahls nicht drehte. — Es hat sich daher diese Methode, wiewohl theoretisch allgemeinster Verwendung fähig, nur noch bei der Spaltung von Milchsäure, Asparagin, Gulonsäurelacton, Camphersäure, Glutaminsäure, Homoasparagin, Dimethyldioxyglutarsäure bewährt.

Die zweite Methode, durch Vergärung, gründet sich auf biochemische Vorgänge, die stattfinden, wenn gewisse Pilze, wie Penicillium glaucum, oder Schizomyzeten in die wässrige Lösung von racemischen Verbindungen gebracht werden: man erzielt dann strenggenommen keine eigentliche Spaltung des Racemkörpers, sondern eine Zerstörung seiner einen Komponente, während die andere ganz oder teilweise unangegriffen bleibt. Wahrscheinlich kommt dies auf die Spaltung durch optisch aktive Stoffe hinaus, da auch das Protoplasma der lebenden Wesen optisch aktiv ist, so dass es sich bei der Assimilation den beiden Komponenten gegenüber verschieden verhalten muss. Endeckt wurde diese Methode, als Pasteur[2]) im Jahre 1858 aus

[1]) Rendiconti del Academia di Napoli 1865; 250.
[2]) Compt. rend. 46; 615. 51; 298.

Traubensäurelösung mit Penicillium glaucum l-Weinsäure isolierte. Später wurde sie angewandt bei: r-Amylalkohol, Methylpropylcarbinol, Propylenglycol, Mandelsäure, Glycerinsäure, Milchsäure, Leucin, Glutaminsäure, Asparaginsäure; ferner von E. Fischer[1]) bei seiner Gewinnung von l-Glucose, l-Mannose, l-Galactose, l-Fructose mit Hilfe von Bierhefe. Derselbe Forscher hat sie neuerdings[2]) durch sein Studium der Enzymwirkung auf asymmetrische Verbindungen mit Berücksichtigung der stereochemischen Hypothese bearbeitet. — Grosse Mängel haften auch dieser Methode insofern an, als der Spaltungsvorgang stets erst nach mehreren Wochen beendet ist; ferner die eine Modifikation verloren geht und oft auch nach deren Aufzehrung die andere Modifikation von den Mikroorganismen nicht verschmäht wird. Ausserdem sind hier verschiedene Einflüsse zu berücksichtigen, die den Verlauf der Reaktion beeinträchtigen können. In diesem Sinne wirken: unreine Pilzkultur, zu niedrige, besonders aber zu hohe Temperatur, zu starke Konzentration der Lösung, endlich eine ungenügende Nährlösung.

Viel bedeutender als diese beiden ist durch ausgedehnteren Gebrauch und leichtere Ausführung die dritte Spaltungsmethode. Sie besteht darin, dass man durch Kombination einer racemischen Säure (oder Base) mit einer optisch aktiven Base (respektive Säure) ein Salzgemenge herstellt, aus dem wegen verschiedener Löslichkeit der Einzelsalze diese mehr oder minder leicht getrennt werden können. Ihre Theorie suchte Pasteur, der sie im Jahre 1853 bei der Behandlung von Traubensäurelösung mit verschiedenen Chinabasen entdeckte, so zu gestalten, dass er sagen konnte: Den beiden Weinsäuren gegenüber verhält sich das Chinin nicht wie das Kali, und zwar nur deshalb nicht, weil es asymmetrisch ist und das Kali nicht. Die Asymmetrie zeigt sich also, wie gesagt, hier

[1]) Ber. 23; 382, 389, 3620. 25; 1259. 27; 2031.
[2]) Zeitschrift für physiol. Ch. 26.

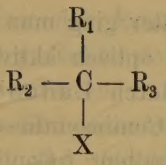
als eine Eigenschaft, die an sich fähig ist, die chemischen Affinitäten zu verändern.[1])

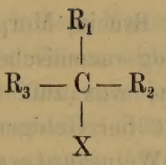
Eine solche Erklärung ist mit dem heutigen Begriffe der Affinität nicht vereinbar; an ihre Stelle ist daher, gestützt auf die stereochemischen Erwägungen von van't Hoff und Le Bel, eine andere gesetzt worden, nach der jene Spaltung lediglich auf der Verschiedenheit der physikalischen Eigenschaften der beiden Salze beruht. Ihre Grundzüge sind folgende:

Tritt eine racemische Verbindung mit einem anorganischen Stoffe oder mit einem organischen, der kein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt, zusammen, so entstehen zwei asymmetrische Verbindungen, die ihrer Molekularstruktur nach sich, wie man sagt, wie Spiegelbilder zu einander verhalten. Sie haben gleichen Schmelzpunkt, gleiches spezifisches Gewicht, gleichen Krystallwassergehalt, gleiche Löslichkeit. Dagegen zeigen sie ausser eventueller Enantiomorphie der Krystalle entgegengesetztes aber gleich grosses optisches Drehungsvermögen. Derart sind z. B. die Krystalle vom d-weinsauren und vom l-weinsauren Natrium-Ammonium, die aus Traubensäure und Natron-Ammoniak entstehen. Dieselben Verhältnisse herrschen, wenn man einen optisch aktiven Stoff mit einem zweiten solchen, dann den Antipoden des ersten mit dem Antipoden des zweiten zusammenbringt. So sind z. B. d-weinsaures l-Pipecolin und l-weinsaures d-Pipecolin Spiegelbildformen und verhalten sich dementsprechend. Lässt man hingegen z. B. auf die racemische Traubensäure das optisch aktive Cinchonin einwirken, so müssen sich zwei Verbindungen, d-weinsaures Cinchonin und l-weinsaures Cinchonin, bilden, die nicht mehr Spiegelbilder sind.

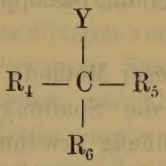
Dies lässt sich leicht veranschaulichen, wenn man die beiden Komponenten der Racemverbindung folgendermassen

[1]) Recherches sur la dissymétrie moléculaire de produits organiques naturels, Paris 1861. Deutsch: Ostwalds Klassiker, No. 28, pag. 30.

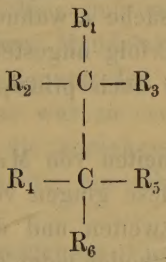


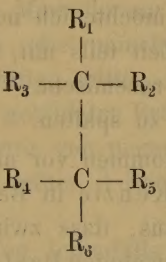


und den optisch aktiven Stoff mit



bezeichnet, wobei X und Y die bei der Salzbildung sich verbindenden Radikale bedeuten. Durch Kombination dieser Formeln erhält man zwei neue:





Diese sind keine Spiegelbilder mehr. Infolgedessen zeigen die ihnen entsprechenden Verbindungen weder Enantiomorphie und gleich grosses aber entgegengesetztes Drehungsvermögen noch Gleichheit der übrigen physikalischen Eigenschaften: Schmelzpunkt, Krystallwassergehalt, spezifisches Gewicht, Löslichkeit. Durch die Verschiedenheit der Löslichkeit ist nun aber getrennte Krystallisation und so mehr oder weniger leicht völlige Spaltung des Racemkörpers ermöglicht.

Auf diese Weise wurde zunächst eine grosse Anzahl von racemischen Säuren gespalten: Äpfelsäure, Methoxyl-, Äthoxyl-, Isopropyl-Bernsteinsäure, Pyroweinsäure, Milchsäure, α-Oxybuttersäure, Valeriansäure, Galactonsäure, Mannonsäure, Mandelsäure, Tropasäure und viele andere. Als aktive Basen wurden ausschliesslich Alkaloïde verwandt, am häufigsten Cinchonin, Cinchonidin, Conchinin,

Strychnin, Brucin, Morphin. — Später ging man dazu über, ganz analog racemische Basen mit optisch aktiven Säuren zu spalten, was zum erstenmal durch Ladenburg[1]) im Jahre 1886 bei Gelegenheit seiner Coniinsynthese geschah. Mittelst d-Weinsäure wurden so gespalten: r-Coniin, α-Pipecolin, β-Pipecolin, Coppelidin, Isocoppelidin, α-Äthylpiperidin, Tetrahydrochinaldin.

Allein, auch bei dieser Methode sind einzelne Fälle bekannt geworden, wo die Spaltung misslang. Es wurde dies entweder nur beiläufig erwähnt — da man für die nicht brauchbare Substanz leicht Ersatz fand —, oder genauer angegeben, aber eine falsche Erklärung dafür geboten. Weiter unten soll hierauf näher eingegangen werden. Zunächst möchte ich noch die Versuche erwähnen, die in jüngster Zeit teils mit, teils ohne Erfolg angestellt worden sind, um racemische Verbindungen nach prinzipiell neuen Methoden zu spalten.

Hier kommen vor allem die Arbeiten von Marckwald und Mc. Kenzie in Betracht.[2]) Diese gingen von der Erwägung aus, dass zwischen der zweiten und dritten der anfangs erwähnten Pasteurschen Methoden jeder Zusammenhang aufgehoben sei, da die letztere im wesentlichen eine physikalische, erstere dagegen eine chemische Grundlage habe: „Es fragte sich daher, ob sich nicht auch durch chemische Vorgänge einfacherer Art, als die von Pasteur benutzten biochemischen sind, eine Spaltung der racemischen Verbindungen in die optisch aktiven Bestandteile erreichen lassen würde.“ Die Genannten haben nun in der Esterbildung einen chemischen Vorgang gefunden, bei dem sich, weil sein Verlauf von der räumlichen Lage der Atome im Molekül der reagierenden Verbindung abhängig ist, stets ein Unterschied des Verhaltens von optisch Isomeren gegen eine asymmetrische Verbindung bemerkbar machen wird. Nachdem nämlich nachgewiesen worden war, dass die Ge-

[1]) Ber. 19; 2582.
[2]) Ber. 32; 2130. 33; 208. 34; 469.

schwindigkeit der Esterbildung in hohem Masse von der Struktur des Kohlenstoffskeletts der Säure abhängig ist, muss man erwarten, dass die Esterbildungsgeschwindigkeit der beiden Komponenten einer racemischen Säure gegenüber einem und demselben optisch aktiven Alkohol nicht die gleiche sein würde. In der That wurde nach dem Erhitzen äquimolekularer Mengen von inaktiver Mandelsäure und Menthol eine unveresterte Säure isoliert, die linksdrehend war. Die l-Säure war also langsamer als die d-Säure in den Menthylester umgewandelt worden, so dass bei unvollständiger Veresterung der unveresterte Anteil der Säure ein Gemisch von inaktiver und l-Säure darstellte, aus dem reine l-Mandelsäure abgeschieden werden konnte. — Dies schien nun eine einfache Methode zur Spaltung der inaktiven Mandelsäure zu sein, die namentlich eine leichte Gewinnung der d-Säure gestatten sollte. Denn man brauchte, so war zu erwarten, den gebildeten Ester nur zu verseifen, die zurückgewonnene Säure von neuem zu verestern u. s. w., um schliesslich zu reiner d-Säure zu gelangen.

Im allgemeinen würde dieser Weg jedenfalls auch mit Erfolg beschritten werden, im vorliegenden Falle führte er aber zu keinem Resultat. Als nämlich der gebildete Mandelsäurementhylester verseift wurde, erwies sich die regenerierte Säure keineswegs als rechtsdrehend, zeigte vielmehr eine wenn auch sehr geringe Linksdrehung. Dies suchten die genannten Forscher zunächst dadurch zu erklären, dass wegen der Unbeständigkeit der Mandelsäure der in reichlicherer Menge entstandene d-Mandelsäureester in ungefähr gleichem Masse schneller zersetzt worden ist, als er den l-Mandelsäureester an Bildungsgeschwindigkeit übertraf. Andrerseits legte es die Erwägung, dass auch die Verseifungsgeschwindigkeit der Ester mit ihrer molekularen Struktur zusammenhängen müsse, nahe, dass das Estergemisch, das bei vollkommner Verseifung eine schwach linksdrehende Mandelsäure geliefert hatte, bei unvollkommner Verseifung rechtsdrehende Säure liefern könne.

Als daraufhin in zwei Fraktionen verseift wurde, war in der That das erste Verseifungsprodukt rechtsdrehend, das zweite linksdrehend.

Durch weitere Untersuchungen wurden Marckwald und Mc. Kenzie dazu geführt, an Stelle der erwähnten, auf die Unbeständigkeit der Mandelsäure gegründeten Erklärung eine andere zu setzen; nämlich die, dass bei der Esterbildung zwar die d-Säure schneller als die l-Säure angegriffen, zugleich aber die Ester im Entstehungszustande racemisiert würden, so dass die durch Verseifung zurückgewonnene Säure inaktiv oder sogar linksdrehend sein könnte, wenn die d- und l-Säure bei der Veresterung eine nur teilweise aber ungleiche Racemisierung erlitten hätten.

Diese neue Methode ist nun offenbar allgemeiner Anwendung fähig. Die Grösse der Verschiedenheit der Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Veresterung und Verseifung wird darüber entscheiden, ob sie sich im einzelnen Falle empfiehlt oder nicht. Ein besonderes Interesse beansprucht sie deshalb, weil es bisher an einer allgemeinen Methode zur Spaltung racemischer Alkohole fehlte. Marckwald und Mc. Kenzie haben daher zur Probe den sekundären normalen Octylalkohol $CH_3 \cdot CHOH \cdot (CH_2)_5 \cdot CH_3$ mit d-Weinsäure verestert und das Produkt verseift; wobei sie in der That eine allerdings unvollkommene Spaltung des Alkohols erzielten.

Während diese Arbeiten einen zwar nicht glänzenden aber immerhin bemerkenswerten Erfolg hatten, sind ähnliche Versuche von Walden[1]), von Cohen und Whitely[2]) und von Kipping[3]) zu keinem entscheidenden Resultate gelangt. Dasselbe gilt von dem von M. Scholtz[4]) angestellten Spaltungsversuche einer optisch inaktiven Base durch ein aktives Halogenalkyl, auf den ich noch kurz eingehen will. Scholtz bemerkt, dass hierbei „einerseits

[1]) Ber. 32; 2703.
[2]) Proc. Chem. Soc. 16; 212.
[3]) Proc. Chem. Soc. 16; 226.
[4]) Ber. 34; 3015.

die Entstehung zweier verschiedenen Additionsprodukte, die sich durch die Verschiedenheit ihrer physikalischen Eigenschaften trennen lassen, zu erwarten ist, während andrerseits auch sterische Gründe obwalten können, welche bewirken, dass die Geschwindigkeit, mit welcher die beiden Antipoden sich mit dem Halogenalkyl vereinigen, eine verschiedene ist, so dass bei partieller Ausführung der Reaktion eine Bevorzugung der einen Komponente zu gewärtigen ist". — Als Beispiel wurde die Einwirkung von aktivem Amyljodid auf N-Methyl-α-pipecolin gewählt. Zuerst wurde sie auf dem erwärmten Wasserbade vorgenommen; die nicht in Reaktion getretene Base wurde abgegossen, vom noch vorhandenen Amyljodid getrennt und im Polarisationsapparat geprüft, wo sie sich indessen als inaktiv erwies. Eine Beeinflussung der Reaktion durch sterische Verhältnisse lag also nicht vor.

Darauf wurden Base und Amyljodid im geschlossenen Rohr erhitzt, wobei zwei Produkte entstanden, einheitliche Krystalle und ein nicht mehr erstarrender Syrup. Aus beiden wurde durch Erhitzen mit Ammoniak dieselbe Base erhalten. Die gleiche Drehung, die sie beide Male zeigte, kommt auf Rechnung der aktiven Amylgruppe, da bei der Einwirkung von Ammoniak die Methylgruppe abgespalten wird, die Amylgruppe bei der Base bleibt. Hätte nun eine Spaltung stattgefunden, so hätten zwei Verbindungen mit verschiedenem — aber nicht entgegengesetztem — Drehungsvermögen entstehen müssen, nämlich d-Amyl-d-pipecolin und d-Amyl-l-pipecolin.

In allerletzter Zeit sind von Erlenmeyer jun. und von Neuberg vorläufige Mitteilungen veröffentlicht worden „über eine neue Trennungsmethode racemischer Verbindungen in optisch aktive Komponenten" und „über die Spaltung von racemischen Aldehyden und Ketonen".

Erlenmeyer[1]) geht davon aus, dass die dritte Pasteursche Spaltungsmethode sich muss verallgemeinern lassen,

[1]) Ber. 36; 976.

wenn es gelingt, racemische Verbindungen anderer Art (als Säuren und Basen) mit aktiven Verbindungen derart zu verknüpfen, dass bei einer darauf folgenden Reaktion die Verknüpfung wieder rückgängig gemacht werden kann". Zu dieser Verallgemeinerung benutzt er die Thatsache, dass sich viele Amidoverbindungen mit Carbonylverbindungen unter Bildung der Gruppe N : C< verbinden und sehr viele Verbindungen dieser Art sich durch Mineralsäuren wieder spalten lassen gemäss der Gleichung

$$N : C< + H_2O = NH_2 + OC<.$$

Wenn man nun solche Basen wie aktives Isodiphenyloxäthylamin $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(NH_2) \cdot C_6H_5$ mit racemischen Aldehyden zusammenbringt, „so darf man erwarten, auf diesem Wege eine Trennung des racemischen Aldehyds zu erreichen. Andererseits muss es natürlich auch gelingen, das racemische Isodiphenyloxäthylamin mit optisch aktiven Aldehyden zu trennen".

Diese letztere Reaktion hat Erlenmeyer zuerst in Angriff genommen, indem er Isodiphenyloxäthylamin mit Helicin in seine optisch aktiven Komponenten zerlegt hat. Durch Zusammenbringung dieser beiden Substanzen erhielt er erst farblose Krystalle und weiterhin einen Syrup, der schliesslich zu einer amorphen Masse eintrocknete. Beide Modifikationen wurden mit Salzsäure zerlegt und mit Natronlauge die Base in Freiheit gesetzt. Aus der krystallisierten Modifikation wurde so rechtsdrehende, aus der amorphen linksdrehende Base erhalten.

Erlenmeyer beabsichtigt, auf diesem Wege auch racemische Aldehyde zu trennen.

Die von Neuberg[1]) angestellten Versuche gründen sich auf das Verhalten racemischer Aldehyde und Ketone gegen optisch aktive Hydrazine. Diese sind gegenüber den von Erlenmeyer verwandten Anhydrobasen aus Aminen und Aldehyden ungleich allgemeinere Reagentien, da sie auch mit Ketonen solche Verbindungen eingehen und ebenfalls

[1]) Ber. 36; 1102.

mit Säuren reagieren, deren meist vortrefflich krystallisierende Hydrazide hinsichtlich günstiger Spaltungsbedingungen mit den Alkaloïdsalzen wetteifern können, ja diesen bei schwachen Säuren überlegen sein müssen, da sie sich unzersetzt umkrystallisieren und eindampfen lassen, ohne dass Säure entweicht.

Neuberg hat nun aus racemischer Arabinose und l-Menthylhydrazin durch Krystallisation eine Verbindung erhalten, die er mittelst Formaldehyd zerlegte, wobei reine d-Arabinose resultierte. Die nicht krystallisierende Mutterlauge wurde zum Syrup verdunstet und ergab bei der Spaltung eine rechtsdrehende Lösung, die l-Arabinose neben unzerlegtem Racemkörper enthielt.

Nur anmerkungsweise möchte ich zum Schluss noch der originellen Versuche gedenken, in denen E. Fischer[1]) neuerdings die Spaltung einiger racemischen Amidosäuren gelungen ist. Da bei diesen Stoffen durch die geringe Verwandtschaft zu Basen und Säuren die Kombination mit Alkaloïden oder mit aktiven Säuren ausserordentlich erschwert ist, so hat hier die dritte Pasteursche Spaltungsmethode oft versagt. Ein Mittel zur Abhilfe hat Fischer in der Darstellung der Benzoylverbindungen gefunden. „Diese sind stärkere Säuren als die ursprünglichen Amidoverbindungen und bilden infolgedessen mit den Alkaloïden beständige Salze. Sie sind ferner meistens in Wasser schwer löslich und lassen sich infolgedessen leicht isolieren; durch den Einfluss des Benzoyls wird auch das Krystallisationsvermögen der Salze erhöht. Endlich können diese Benzoylverbindungen wieder in die ursprünglichen Amidokörper zurückverwandelt werden. Diese Umstände zusammengenommen, haben es ermöglicht, das racemische Alanin, die Asparaginsäure und die Glutaminsäure in die optisch aktiven Komponenten zu zerlegen.“ Später sind noch Tyrosin, α-Leucin, α-Amino-n-capronsäure, Phenylalanin, α-Aminobuttersäure hinzugekommen.

[1]) Ber. 32; 2451, 3638. 33; 2370.

Die Umwandlungstemperatur racemischer Verbindungen.

Wie schon erwähnt, erhielt Scacchi, als er Pasteurs Spaltungsversuch mit traubensaurem Natrium-Ammonium wiederholte, ein Salz, das keine Hemiëdrie zeigte und dessen Lösung inaktiv war. Eingehende Untersuchungen führten zu dem Resultate, dass aus einer Lösung von traubensaurem Natrium-Ammonium bei höherer Temperatur monokline Krystalle von der Zusammensetzung $(C_4O_6H_4NaNH_4)_2 \cdot 2H_2O$ sich abscheiden, während bei niederer Temperatur enantiomorphe Krystalle des rhombischen Systems entstehen, denen die Formel $C_4O_6H_4NaNH_4 \cdot 4H_2O$ zukommt. Wyrouboff[1]) gelang es, bei 28° die Temperatur zu ermitteln, oberhalb deren nur das Racemat, unterhalb deren nur das Gemisch der beiden Tartrate auskrystallisiert. Diese Temperatur wird als Umwandlungstemperatur bezeichnet, und man hat sich vorzustellen, dass bei ihr eine Umwandlung des Racemats in das Tartratgemisch und umgekehrt stattfindet, infolgedessen hier beide nebeneinander bestehen können, während bei höherer Temperatur nur das Racemat, bei niederer Temperatur nur das Tartratgemisch stabil ist.

Es ist dies aber bloss ein spezieller Fall der allgemeinen Erscheinungen, die bei den sogenannten „kondensierten Systemen“ auftreten, d. h. bei inhomogenen Systemen, deren einzelne Komponenten sämtlich nur im flüssigen oder festen Zustande vorhanden sind.

Das einfachste, noch rein physikalische Beispiel eines solchen Umwandlungsvorganges bietet das Schmelzen eines festen Körpers. Es handelt sich hier um ein vollständiges Gleichgewicht — Koexistenz des festen Körpers und seines geschmolzenen Produkts —, bei dem der Einfluss des Druckes auf die Gleichgewichtstemperatur relativ sehr

[1]) Bull. Soc. Chim. 41: 210.

gering ist, daher in praxi meistens vernachlässigt werden kann. Nehmen wir also z. B. das Schmelzen des Eises, so ist 0° die Umwandlungstemperatur, bei der alle Phasen des kondensierten Systems Eis-Wasser nebeneinander bestehen können. Über 0° geht die Reaktion

$$\text{Eis} \rightleftarrows \text{Wasser}$$

vollständig (d. h. bis zum völligen Verbrauch einer Phase) in dem einen, unter 0° im entgegengesetzten Sinne vor sich; oder mit anderen Worten, über 0° ist nur Wasser, unter 0° nur Eis beständig.

Ein anderes einfaches Beispiel ist die wechselseitige Umwandlung zweier allotropen Modifikationen des gleichen Stoffes, etwa folgende, bei 95° verlaufende:

$$\text{rhombischer Schwefel} \rightleftarrows \text{monokliner Schwefel.}$$

Oberhalb dieser Temperatur geht der rhombische in den monoklinen Schwefel, unterhalb umgekehrt der monokline in den rhombischen vollständig über; bei 95° sind beide Phasen im Gleichgewicht. Schmelzpunkt und Umwandlungstemperatur sind also genaue Analoga.

Zu den weiteren hierher gehörigen Erscheinungen, die mehr ins chemische Gebiet fallen, gehört das Schmelzen krystallwasserhaltiger Salze. Beim Glaubersalz ($Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$) z. B. tritt bei 33° ein sog. Schmelzen im Krystallwasser ein, indem neben der an Glaubersalz gesättigten wässrigen Lösung auch das anhydrische Salz Na_2SO_4 entsteht. Es handelt sich also hier um ein vollständiges Gleichgewicht eines kondensierten Systems von drei Phasen: dem festen $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$, dem festen Na_2SO_4 und der an Na_2SO_4 gesättigten Lösung. Nach der Phasenregel muss es nun eine Temperatur geben, bei der die drei Phasen nebeneinander beständig sind. Unterhalb dieser Temperatur geht die Reaktion

$$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O \rightleftarrows Na_2SO_4 + 10H_2O$$

vollständig im Sinne von rechts nach links, oberhalb im Sinne von links nach rechts vor sich.

Ganz entsprechend gestalten sich die Verhältnisse bei der Bildung und Spaltung von Doppelsalzen. So hat man etwa bei der Umwandlungstemperatur des Astrakanits ($Na_2Mg\,[SO_4]_2 \cdot 4H_2O$) ein kondensiertes System, das aus vier Phasen besteht, vor sich. Die Reaktion verläuft hier nach der Gleichung

$$Na_2Mg(SO_4)_2 \cdot 4H_2O + 13H_2O \rightleftarrows Na_2SO_4 \cdot 10H_2O + MgSO_4 \cdot 7H_2O.$$

Das Gleichgewicht zwischen den vier Phasen (den drei festen Salzen und der an ihnen gesättigten Lösung) findet in diesem Falle bei 21,5° statt; oberhalb sind nur die links, unterhalb die rechts in der obigen Formel stehenden Phasen existenzfähig.

Vollkommen analog diesem Falle der Doppelsalzbildung verhält sich nun die besprochene Spaltung des traubensauren Natrium-Ammoniums in die beiden weinsauren Salze. Auch hier sind vier Phasen (drei feste Salze und gesättigte Lösung) bei der Umwandlungstemperatur koexistent; und die Reaktion geht bei jeder anderen Temperatur gemäss der Formel

$$(C_4O_6H_4NaNH_4)_2 \cdot 2H_2O + 6H_2O \rightleftarrows 2C_4O_6H_4NaNH_4 \cdot 4H_2O$$

vollständig in dem einen oder andern Sinne vor sich.

Aus alledem geht hervor, dass zwischen den Umwandlungserscheinungen bei anorganischen, organischen und speziell racemischen Verbindungen ein prinzipieller Unterschied nicht besteht. Infolge davon kann die experimentelle Bestimmung der Umwandlungstemperatur in allen diesen Fällen im allgemeinen vermittelst der gleichen Methoden geschehen; nur sind hier wegen der oft recht grossen Trägheit der Umwandlung bei Racemverbindungen gewisse Einschränkungen zu machen. Solcher Methoden giebt es gegenwärtig fünf, von denen ich im folgenden das Wichtigste ausführen will.[1])

[1]) Sehr eingehend hierüber: van't Hoff, Vorles. über Bildung und Spaltung von Doppelsalzen. Leipzig 1897.

1. Die dilatometrische Methode. Sie beruht darauf, dass in der Regel die spezifischen Gewichte und damit auch die spezifischen Volumina der vor und nach der Umwandlung vorhandenen Stoffe verschieden sind. Demgemäss wird bei der Temperatur, wo jene erfolgt, eine mehr oder minder deutliche Volumenänderung der vorliegenden Substanzmenge eintreten, bestehend in einer Kontraktion oder Dilatation, zu deren direkter Messung das sog. Dilatometer dient. Es besteht in der Hauptsache aus einem kürzeren weiten Glasrohr und einem daran angeschmolzenen längeren Kapillarrohr. In jenes wird die betreffende Substanz gefüllt, womöglich unter Zusatz einer geringen Menge der Umwandlungsprodukte. Dann wird der Apparat mit Öl gefüllt und langsam erwärmt; hierbei erfolgt natürlich eine konstante Steigerung des Ölniveaus; und man erwärmt nun so lange, bis man eine abnorme Niveauänderung beobachtet. Durch mehrmalige Wiederholung des Versuchs ist die Umwandlungstemperatur meistens leicht zu ermitteln. Nicht anwendbar ist diese Bestimmungsart jedoch, wenn die Umwandlung zu träge erfolgt, wie es z. B. beim traubensauren Strychnin der Fall ist.

2. Die Methode vermittelst des Studiums der Löslichkeitsverhältnisse wird wegen zu grosser Umständlichkeit in der Regel nur zu Kontrollversuchen angewandt. Beim traubensauren Strychnin ist sie jedoch zum erstenmal zur unmittelbaren Feststellung der Umwandlungstemperatur mit Erfolg herangezogen worden. Auch bei den von mir angestellten Versuchen, die ich weiter unten beschreibe, hat sie sich zur Kontrolle des anderweitig erhaltenen Resultates bewährt.

Sie beruht auf folgender theoretischer Erwägung. Angenommen, ein System A spalte sich bei der Umwandlungstemperatur in die Bestandteile B und C:

$$A \rightleftarrows B + C,$$

wobei A unterhalb, B und C oberhalb jener Temperatur

stabil sein sollen. Bei der Umwandlungstemperatur selbst dagegen werden A, B und C koexistent sein, sowohl in festem wie in gelöstem Zustande. Dies ist aber wieder die Bedingung dafür, dass hier die Löslichkeiten gleich sind, während die Löslichkeit von A nach unten und die von B + C nach oben nicht weiter von einander abhängig sind. Zeichnet man also die entsprechenden Löslichkeitskurven, so werden sie im Umwandlungspunkt, einen Knick bildend, zusammentreffen. Nach genügend vielen Löslichkeitsbestimmungen wird man also durch Entwerfen jener Kurve die Umwandlungstemperatur wenigstens annähernd feststellen können. — Aus der Überlegung, dass bei der Umwandlungstemperatur A, B und C in gesättigter Lösung nebeneinander existenzfähig sind, folgt weiterhin, dass daselbst die Löslichkeit von A durch Zusatz von B oder von C nicht verändert werden darf. Auch die Löslichkeitskurven von A + B und A + C werden sich daher im Umwandlungspunkte schneiden müssen.

3. Die tensimetrische Methode gründet sich darauf, dass auch der Schnittpunkt der Dampfdruckkurven der beiden Systeme die gesuchte Temperatur angiebt. Da nämlich hier einerseits A, andererseits B + C äquimolekulare Lösungen liefern, so sind die entsprechenden Dampftensionen gleich. Demnach kann man ganz analog wie vorhin den Umwandlungspunkt bestimmen einmal als Schnittpunkt der Tensionskurven von A und von B + C, zweitens als denjenigen der Tensionskurven von A + B und von A + C.

Viel wichtiger als diese Verhältnisse ist jedoch wegen der Umständlichkeit der Tensionsbestimmungen eine andere Bedingung, die bei der Umwandlung von Doppelsalzen in der Regel erfüllt ist. Dieser Vorgang pflegt nämlich stets von einer Krystallwasserabscheidung begleitet zu sein. Das Krystallwasser, das z. B. bei der Umwandlung der Einzelsalze in das Doppelsalz frei wird, muss nun denselben Dampfdruck haben wie etwa die gesättigte Lösung des letzteren; oder, was dasselbe bedeutet, es muss die

Tensionskurve des Krystallwassers durch den Schnittpunkt der vorhin erwähnten Kurven gehen. Unterhalb von diesem muss sie niedriger als die anderen Kurven verlaufen, da hier dem Krystallwasser die kleinste Tension zukommt.

Ausschlaggebend für die Verwendbarkeit dieser Methode ist, dass man nicht die absolute Grösse der Tensionen, sondern nur die Tensionsdifferenz zu beobachten braucht; diese ist natürlich bei der Umwandlungstemperatur gleich Null. — Zur experimentellen Bestimmung der geringen Dampfdruckunterschiede, um die es sich hier handelt, bedient man sich des sog. Differentialtensimeters. Sie wird weiter unten genauer beschrieben werden.

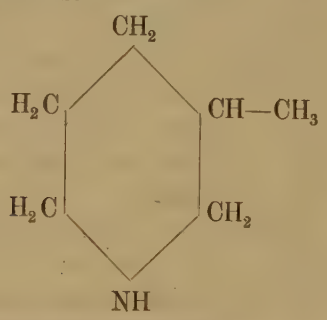
4. Die elektrische Methode. Sie beruht ebenfalls darauf, dass bei der Umwandlungstemperatur die Konzentrationen der erwähnten Lösungen gleich sind. Da bei allen anderen Temperaturen eine Konzentrationsdifferenz besteht, so lässt sich eine Konzentrationskette herstellen, deren Strom durch den Ausgleich dieser Differenz bewirkt wird. Beim abwechselnden Erwärmen und Abkühlen des Apparates, in dem die Bestimmung vorgenommen wird, muss daher, jedesmal wenn der Umwandlungspunkt überschritten wird, der Strom unter Wechsel des Vorzeichens gleich Null werden, was an einem in den Stromkreis eingeschalteten Spiegelgalvanometer konstatiert wird. Auch hier handelt es sich also nicht um die absolute Messung der elektromotorischen Kraft, sondern nur um die Beobachtung eines vorhandenen Stromes und dessen Richtung.

5. Die thermometrische Methode ist nur da brauchbar, wo die Umwandlung hinreichend schnell vor sich geht und von einer so beträchtlichen Wasserabscheidung begleitet ist, dass ein Schmelzen im Krystallwasser leicht bemerkt werden kann. Die Umwandlungstemperatur wird dann direkt als Schmelzpunkt an einem eingesenkten Thermometer abgelesen.

Partielle Racemie.

Weiter oben war darauf hingewiesen worden, dass auch die dritte Pasteursche Spaltungsmethode in einigen Fällen versagt hat. So gab z. B. Pictets[1]) Versuch, die aus Fumarsäure erhaltene inaktive Äpfelsäure vermittelst Cinchonin zu spalten, ein negatives Resultat: durch fraktionierte Krystallisation liessen sich keine verschiedenartigen Salze abscheiden, und die regenerierte Säure war inaktiv. Pictets Ansicht, dass hier ein Analogon der Mesoweinsäure vorliege, ist natürlich hinfällig, da ja nach der van't Hoffschen Hypothese vom asymmetrischen Kohlenstoffatom eine durch „intramolekularen Ausgleich" inaktive Äpfelsäure unmöglich ist.

Dieselbe Erscheinung wurde beobachtet, als Ladenburg[2]) im Jahre 1893 die Spaltung des β-Pipecolins, einer Substanz, deren Molekularstruktur nach unserer Anschauung ja auch asymmetrisch ist



nach seiner Methode durch Überführung in das Bitartrat unternahm. Nur durch Krystallisation bei niederer Temperatur wurde hier eine Spaltung erzielt, während das auf dem erwärmten Wasserbade sich abscheidende Salz nur wieder inaktive Base regenerieren liess. Indem Ladenburg hierfür eine Erklärung suchte, entdeckte er die Existenz der sog. „partiellen Racemie". Den Beweis für

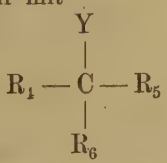
[1]) Ber. 14; 2648.
[2]) Ber. 27; 75.

die Richtigkeit seiner Theorie — zu der auch die vorliegende Arbeit einen Beitrag liefern soll — führte er bald darauf durch eine Reihe glänzender Untersuchungen, worauf weiterhin noch zurückzukommen sein wird.

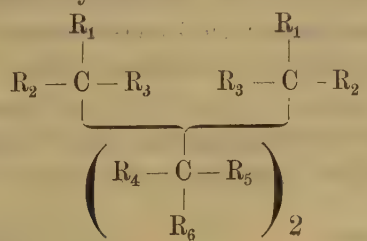
Ladenburg äusserte sich damals folgendermassen: „Bei den ersten Versuchen erwies sich die Base als optisch inaktiv, weil die Krystallisation auf dem Wasserbade geschah und diese Temperatur zu hoch war, d. h. die Umwandlungstemperatur niedriger liegt als diejenige, bei welcher die Ausscheidung der Krystalle erfolgte.“ — Hiernach musste sich also bei höherer Temperatur eine einheitliche, chemisch individualisierte Verbindung, saures d-weinsaures β-Pipecolin, gebildet haben, deren einer Bestandteil (d-Weinsäure) optisch aktiv, deren anderer (β-Pipecolin) dagegen noch racemisch ist, die somit passend als „partiell racemisch“ bezeichnet werden kann.

Veranschaulichen lässt sich dies, wenn man wieder die Komponenten des racemischen Bestandteils mit

den aktiven Bestandteil mit



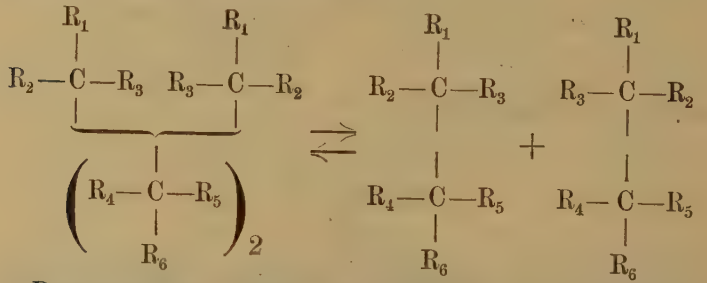
bezeichnet. Die partiell racemische Verbindung würde dann durch dieses Symbol



darzustellen sein.

Diese letztere besitzt dann wie alle anderen Racemkörper eine bestimmte Umwandlungstemperatur, bei der sie sich in das Gemisch der gespaltenen Modifikationen --- und dieses sich in sie — verwandelt. Und der wesentlichste Unterschied einer solchen Spaltung von der nach der ersten der drei Pasteurschen Methoden besteht darin, dass bei dieser die Löslichkeit der gespaltenen Modifikationen im Existenzfelde ihres Gemisches die gleiche, bei jener eine verschiedene ist. Die entsprechenden Löslichkeitskurven der beiden Komponenten (im Gemisch) werden also im Umwandlungspunkt zusammenstossen und um so mehr divergieren, je weiter man sich vom Umwandlungspunkt entfernt. Von dem speziellen Verhältnis der beiden Löslichkeiten wird es abhängen, mit welcher Leichtigkeit die Reingewinnung der Komponenten zu erzielen ist.

Die Umwandlung selbst erfolgt hier unter ganz denselben Bedingungen, die für racemische Verbindungen und Doppelsalze überhaupt massgebend sind. Abgesehen von etwaiger Krystallwasserabscheidung würde sie sich durch folgende Formel ausdrücken lassen:



Dass es eine solche Vereinigung „unvollständiger Spiegelbilder“ giebt, diese Annahme ist nun von Ladenburg durch eine Reihe von Untersuchungen, die ich hier kurz zusammenstellen will, erwiesen worden.

Zunächst machte E. Fischer[1]) den Einwand, dass sich doch Mannon- und Gluconsäure sowie deren Kalksalze nicht mit einander vereinigen und schloss daraus, „dass

[1]) Ber. 27; 3226.

keine grosse Neigung zur Entstehung halbracemischer Verbindungen vorhanden sei.“ Allein, da zwei Säuren offenbar in einem anderen Verhältnis zu einander stehen wie zwei z. B. aus einem Alkaloïd und den beiden Komponenten einer racemischen Säure gebildete Salze, so liegt hier schon kein genaues Analogon vor. Ausserdem ist es wahrscheinlich, dass Fischer im Existenzfelde des Gemisches gearbeitet hat, ähnlich wie Piutti, als es ihm nicht gelang, d- und l-Asparagin zu inaktivem oder r-Asparagin zu vereinigen.

Seine weiteren Untersuchungen nahm Ladenburg gemeinschaftlich mit Herz[1]) zuerst mit pyroweinsaurem Chinin vor, von dem ebenso wie vom β-oxybuttersauren Strychnin schon früher beobachtet worden war, dass es wieder nur inaktive Säure liefert. Dass nun hier kein blosses Gemisch der beiden Komponenten vorlag, wurde durch folgendes erwiesen. Erstens wurde sowohl bei 0° als bei 18° als bei 30° immer nur ein Salz erhalten, das inaktive Säure gab, während ein äquimolekulares Gemenge nur bei einer einzigen Temperatur zu erwarten gewesen wäre. Auch durch mehrmaliges Umkrystallisieren des Salzes änderte sich hieran nichts. Bei der Beobachtung der Krystallisation zeigte sich, dass das Salz der racemischen Säure sofort schöne Krystalle bildet, während sich das d- und das l-pyroweinsaure Chinin anfangs nur als Syrup abschieden und dann nur undeutlich krystallisierten. Ferner: Das Salz der r-Säure schmolz bei 174°, das der d-Säure bei 169°. Die Löslichkeitsbestimmung endlich ergab, dass 100 Teile Alkohol vom Salz der r-Säure 3,2 Teile, von dem der d-Säure 4,2 Teile lösen. Auch der Einfluss der Temperatur konnte dargethan werden, indem bei 70° ein Salz auskrystallisierte, das eine rechtsdrehende Säure lieferte.

Sehr eingehende und exakte Untersuchungen stellten Ladenburg und Doctor[2]) darauf mit dem neutralen

[1]) Ber. 31; 524, 937.
[2]) Ber. 31; 1969. 32; 50.

traubensauren Strychnin an. Es wurde nicht nur von jedem der in Betracht kommenden drei Salze, dem eben erwähnten Racemat, dem Strychnin-d-tartrat und -l-tartrat, eine erschöpfende physikalische Charakterisierung gegeben und damit die partiell racemische Natur des Racemats erwiesen, sondern es konnte auch die Temperatur genau festgestellt werden, bei der die wechselseitige Umwandlung des Racemats und des Tartratgemisches stattfindet.

Ich gebe, zur Vergleichung mit den bei der vorliegenden Arbeit erhaltenen Resultaten, eine kurze Übersicht davon.

Die Schmelzpunkte der drei Salze waren:
traubensaures Strychnin 222°,
d-weinsaures Strychnin 228°,
l-weinsaures Strychnin 242°.

Die Bestimmung des Krystallwassergehaltes ergab:
traubensaures Strychnin $6\frac{1}{2}$ Mol. H_2O,
d-weinsaures Strychnin $7\frac{1}{2}$ Mol. H_2O,
l-weinsaures Strychnin $3\frac{1}{2}$ Mol. H_2O.

Die spezifischen Gewichte der krystallwasserhaltigen Salze betrugen:
traubensaures Strychnin 1,367,
d-weinsaures Strychnin 1,432,
l-weinsaures Strychnin 1,341.

Die Bestimmung der Umwandlungstemperatur geschah zunächst durch das Studium der Löslichkeitsverhältnisse einerseits des Racemates, andrerseits des Tartratgemisches. Sie wurde so bei 30° liegend gefunden. Hier liess sich mit zureichender Genauigkeit gleiche Löslichkeit feststellen für: 1. das Racemat, 2. das Tartratgemisch, 3. das Racemat unter Zusatz von d-Tartrat, 4. das Racemat unter Zusatz von l-Tartrat. Vermittelst der tensimetrischen Methode gelang es dann, die Umwandlungstemperatur auf 29,5° zu korrigieren.

Nachdem durch diese Untersuchungen die Existenz der partiellen Racemie vollkommen sichergestellt war, hat sich

Krannich[1]) bemüht, die Bildung solcher Racemkörper auch dort zu erweisen, wo bisher nur eine Spaltung bekannt war. Allein, die Versuche, die er mit Traubensäure, Mandelsäure und Äpfelsäure anstellte, haben nur zu der Überzeugung geführt, dass wahrscheinlich „bei vielen, vielleicht sogar den meisten Fällen das Existenzfeld des Racemates bei sehr hoher oder sehr niedriger Temperatur beginnt, so dass die Darstellung der partiell racemischen Verbindung aus wässriger oder alkoholischer Lösung nicht gelingt. Der Nachweis einer Umwandlungstemperatur mittelst der dilatometrischen oder thermometrischen Methode ist aber wegen der Trägheit der betreffenden Umwandlungen nicht geboten".

Von Pope und Peachy[2]) ist hingegen im neutralen d-weinsauren Tetrahydropapaverin eine partiell racemische Verbindung aufgefunden, jedoch nicht näher untersucht worden. „Auf Hinzufügen von überschüssigem Ammoniumhydroxyd zu der heissen Lösung des Salzes schied sich beim Abkühlen die Base in Form kleiner, glänzender Nädelchen ab. Die polarimetrische Untersuchung einer Lösung von je 2 g auf 25 ccm Chloroform in einer 200 mm langen Röhre ergab, dass die erhaltenen Krystalle das racemische Tetrahydropapaverin waren. Es ist hiernach klar, dass im neutralen Tartrat je 1 Molekül Dextro- und Lävobase an 1 Molekül Weinsäure gebunden ist, die Verbindung gehört also zu den halbracemischen Ladenburgs und zwar ist es die erste partiell racemische Substanz mit äusserlich kompensierter Base."[3])

Einen letzten Fall von partieller Racemie finde ich von H. Bach ausdrücklich angeführt, aber gleichfalls nicht näher untersucht.[4]) Dieser versuchte das Phenyl-α-Picolylalkin mit Weinsäure zu spalten. Die aus dem weinsauren Salze ab-

---

[1]) Inaugural-Dissertation, Breslau 1901.
[2]) J. Chem. Soc. London 73; 902—5.
[3]) Chem. Centralblatt 1899, 1; 883.
[4]) Ber. 34; 2237.

geschiedene Base „zeigte jedoch in ätherischer Lösung untersucht (und auch in stark verdünnter alkoholischer) keine Spur von Drehvermögen".

Im folgenden sollen nun die von mir angestellten Versuche beschrieben werden, die Existenz der partiellen Racemie auch bei racemischen Basen, dem β-Pipecolin, ausführlich nachzuweisen, wobei sich gleichzeitig zeigen wird, dass Ladenburgs Vermutung betreffend partielle Racemie bereits vor zehn Jahren vollkommen gerechtfertigt war.

Ich begann meine experimentellen Untersuchungen mit der Darstellung des β-Picolins nach der Zanoni-Ladenburgschen Methode. In einem circa 6 Liter fassenden eisernen Topfe werden 400 g Phosphorsäureanhydrid mit 200 g bei 100° getrocknetem Ammoniumphosphat überschichtet und 500 g bei 180° entwässertes Glycerin hinzugefügt. Der Topf wird dann durch einen Blechdeckel verschlossen, mit einem Steigrohr versehen und ca. 60 Stunden lang mässig erhitzt. Die Temperatur muss dabei auf etwa 150° gehalten werden, so dass ein gelindes Sieden stattfindet. Es empfiehlt sich ausserdem, die sich stark aufblähende Masse hin und wieder durchzurühren, um eine gleichmässige Reaktion zu erzielen und ein Übersteigen zu verhindern.

Das Reaktionsprodukt wird mit kochendem Wasser ausgezogen, in einen grossen Glaskolben gespült und nach dem Erkalten unter guter Kühlung mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht und hierauf die frei gewordene Base mit Wasserdampf übergetrieben. Hierbei empfiehlt es sich, die ersten Anteile gesondert aufzufangen, dann noch längere Zeit zu destillieren und diese zweite Fraktion nach Zusatz von Natronlauge nochmals mit Wasserdampf zu destillieren, wobei die Base in den ersten Anteilen fast vollständig übergeht. Zu den vereinigten so erhaltenen Destillaten wird unter guter Kühlung allmählich soviel festes Kali

hinzugefügt, bis eine gesättigte Lösung entsteht. Dann wird die Base im Scheidetrichter abgehoben, über festem Kali getrocknet und mehrfach fraktioniert. Der bei 140 bis 144° siedende Anteil wurde zur Reduktion verwandt. Bei sorgfältigster Ausführung dieser Operationen erhielt ich im ganzen circa 220 g Rohbase und 160 g reine Base; auf 100 g Glycerin kamen nur etwa 4 g Picolin.

Trotzdem die so erhaltene Base noch circa 2% α-Picolin enthält[1]), ist es nach meinen Erfahrungen nicht notwendig, sie durch Erhitzen mit Benzaldehyd und Chlorzink im zugeschmolzenen Rohr zu reinigen, zumal man hierbei noch ziemlich viel β-Picolin verliert. Die später vorzunehmende Darstellung des Pipecolinbitartrates wird durch diese geringe Verunreinigung nicht erschwert.

Die Reduktion des Picolins zu Pipecolin geschah nach der Ladenburgschen Methode mit Natrium und siedendem absolutem Alkohol. Da das Pipecolin äusserst flüchtig ist, so ist es ein für die Ausbeute wichtiges Moment, die Reaktion möglichst schnell vor sich gehen zu lassen. Das erhaltene Produkt wird mit Wasser versetzt und der Alkohol abdestilliert. Aus der zurückbleibenden Flüssigkeit wird das Pipecolin mit Wasserdampf übergetrieben. Das alkoholische Destillat wird salzsauer gemacht; nachdem der Alkohol abgedampft ist, wird wieder alkalisch gemacht und die Base wiederum mit Wasserdampf übergetrieben. Aus den so erhaltenen wässrigen Destillaten wird die Base mit Kali abgeschieden, über Kali getrocknet und mehrfach fraktioniert. Der bei 124—126° siedende Anteil stellt reines β-Pipecolin dar. Von diesem erhält man im günstigsten Falle nicht mehr als 50% des angewandten Picolins.

Es wurden nun zunächst 5 g Pipecolin zur Herstellung einer Bitartratlösung verwendet, die bei 50° langsam eingedampft wurde: das ausgeschiedene Salz lieferte, durch Kali wieder zerlegt, eine Base, die, im Polarisationsapparate

[1]) Ber. 24; 1676.

geprüft, vollkommen inaktiv war. Nunmehr wurde eine zweite Lösung von Bitartrat bei 35° zur Krystallisation stehen gelassen: es schieden sich nach einigen Tagen Krystalle ab, aus denen eine Base freigemacht wurde, die sich als schwach linksdrehend erwies. Es tritt also bei 35° eine Spaltung des β-Pipecolins ein, während sich bei 50° ein Salz bildet, aus dem wieder ungespaltenes β-Pipecolin entsteht nnd dessen partiell racemische Natur im folgenden nachgewiesen ist.

Um diesen Nachweis zu führen, musste ich zunächst das saure d-weinsaure d-β-Pipecolin, das bei der Spaltung nach der oben beschriebenen Methode nicht zur Ausscheidung gelangt, rein darstellen. Dies erreichte ich aber auf folgendem Wege. Aus der Mutterlauge der Krystallisation, bei der Spaltung eingetreten war, wurde zuerst die noch übrige Base wieder durch Kali abgeschieden, getrocknet und fraktioniert. Alsdann wurde aus dieser Base — die also ein Gemenge von d- und r-β-Pipecolin war — und Linksweinsäure eine Bitartratlösung hergestellt, aus der sich bei Zimmertemperatur leicht Krystalle gewinnen liessen, die durch Umkrystallisieren gereinigt wurden. Sie zeigten dann denselben Schmelzpunkt (170°) wie das schon bekannte saure d-weinsaure l-β-Pipecolin. Dies war notwendig, da nach der stereochemischen Theorie von van't Hoff das saure l-weinsaure d-β-Pipecolin das Spiegelbildisomere vom sauren d-weinsauren l-β-Pipecolin ist, somit dessen Schmelzpunkt und Löslichkeit besitzen und sich also auch aus der erwähnten l-Bitartratlösung zuerst ausscheiden muss. Aus dem so gewonnenen Salz wurde durch Kali das d-β-Pipecolin freigemacht, das nun wieder mit der berechneten Menge Rechtsweinsäure in wässriger Lösung zusammengebracht wurde. Durch Umkrystallisieren konnte auf diese Weise das reine saure d-weinsaure d-β-Pipecolin erhalten werden.

Die drei Salze, das bei 50° und die zwei bei niedrigerer Temperatur erhaltenen, unterscheiden sich nun zunächst schon durch ihr Äusseres von einander: das erste bildet

eine zusammenhängende Masse von winzigen Kryställchen; das l-Pipecolinsalz scheidet sich in schönen, derben Nadeln, das d-Pipecolinsalz in flacheren Krystallen ab. Hierdurch ist es bereits höchst unwahrscheinlich gemacht, dass das erste Salz kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch der beiden anderen sei. Vielmehr ist anzunehmen, dass es ein racemisches Gebilde darstellt, das sich bei einer Temperatur zwischen 35° und 50° in seine Komponenten spaltet. Dies wird durch die weiteren Versuche bestätigt.

Die drei Salze schmelzen bei folgenden Temperaturen:

r-β-Pipecolinbitartrat: 144—146°,
l-β-Pipecolinbitartrat: 170—172°,
d-β-Pipecolinbitartrat: 76—78°.

Da das erste der Salze einen glatten Schmelzpunkt besitzt, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass es ein blosses Gemisch der beiden anderen sei.

Das Gleiche geht aus der Bestimmung des Krystallwassergehaltes hervor. Diese wurde so ausgeführt, dass das r- und das l-Pipecolinsalz auf etwa 110°, das d-Pipecolinsalz auf etwa 70° im Trockenschranken bis zur Gewichtskonstanz erhitzt wurden. Bei höherer Temperatur fand keine Gewichtsabnahme mehr statt, es trat bloss Zersetzung unter Braunfärbung ein.

Es krystallisieren:

I. r-β-Pipecolinbitartrat ohne H_2O,
II. l-β-Pipecolinbitartrat mit 1 Mol. H_2O,
III. d-β-Pipecolinbitartrat mit $\frac{1}{2}$ Mol. H_2O;

wie die folgenden Analysen zeigen:

	Berechnet %:	Gefunden %:
I.	0,0	0,0
II.	6,7	6,6; 6,7
III.	3,4	3,6; 3,5.

Ohne weiteres ist klar, dass das krystallwasserfreie Salz nicht ein Gemisch der krystallwasserhaltigen Salze sein kann.

Ferner wurden die spezifischen Gewichte der krystallwasserhaltigen sowohl wie der krystallwasserfreien Salze

bestimmt, und zwar mittelst Benzol im Pyknometer, nachdem festgestellt war, dass die Salze in Benzol völlig unlöslich sind. Es ergab sich für die krystallwasserfreien Salze:

r-β-Pipecolinbitartrat: 1,285,
l-β-Pipecolinbitartrat: 1,219,
d-β-Pipecolinbitartrat: 1,318;

für die krystallwasserhaltigen Salze:

r-β-Pipecolinbitartrat: —,
l-β-Pipecolinbitartrat: 1,271,
d-β-Pipecolinbitartrat: 1,420.

Auch hieraus erhellt deutlich, dass das als partiell racemisch betrachtete Salz nicht eine Zusammensetzung haben kann von 50% des l-Pipecolin- und 50% des d-Pipecolinsalzes, vielmehr ein von diesen verschiedenes, einheitliches Gebilde sein muss.

Weiterhin wurden die Löslichkeitsverhältnisse der beiden gespaltenen Einzelsalze studiert. Ich verfuhr dabei so, dass ich die wasserfreien Salze in Alkohol bis zur Sättigung lösen liess, eine abpipettierte Menge der alkoholischen Lösung eindampfte und den getrockneten Rückstand wog. Die Resultate waren folgende:

100 Teile Alkohol lösen

bei 14°:
l-β-Pipecolinbitartrat: 3,42,
d-β-Pipecolinbitartrat: 5,36 Teile;

bei 27°:
l-β-Pipecolinbitartrat: 5,21,
d-β-Pipecolinbitartrat: 10,30 Teile;

bei 39°:
l-β-Pipecolinbitartrat: 8,29,
d-β-Pipecolinbitartrat: 17,18 Teile;

bei 48°:
l-β-Pipecolinbitartrat: 11,86,
d-β-Pipecolinbitartrat: 24,01 Teile;

bei 56°:
l-β-Pipecolinbitartrat: 13,32,
d-β-Pipecolinbitartrat: 30,91 Teile.

Hieraus geht mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Existenz des partiell racemischen Salzes hervor, da bei der sehr verschiedenen Löslichkeit des l- und des d-Salzes bei 35° die Ausscheidung eines genau äquimolekularen Gemenges höchst unwahrscheinlich wäre.

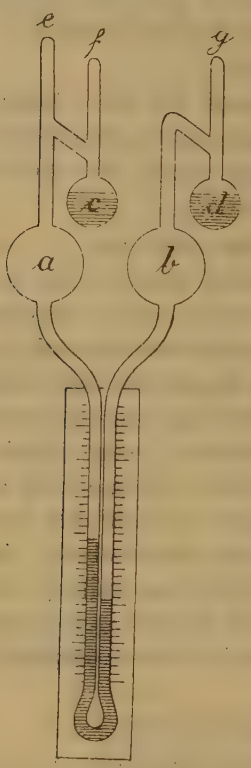
Endlich sei noch erwähnt, dass auch aus einer Lösung eines genau äquimolekularen Gemenges der beiden Einzelsalze auf dem erwärmten Wasserbade wieder die partiell racemische Verbindung auskrystallisiert.

Aus allen diesen Untersuchungen geht nun — um nochmals zusammenzufassen — deutlich hervor, dass das bei höherer Temperatur erhaltene Salz nicht ein Gemisch äquimolekularer Mengen von l-β-Pipecolinbitartrat und d-β-Pipecolinbitartrat sein kann, wie es wegen der Inaktivität der daraus regenerierten Base der Fall sein müsste, wenn kein chemisch einheitliches Individuum, eine partiell racemische Verbindung, vorliegen sollte. Vielmehr ist erwiesen, dass hier eine solche existiert, die also bei einer Temperatur oberhalb 35° unter Wasseraufnahme eine Spaltung erfährt. Die wechselseitige Umwandlung des partiell racemischen Salzes und der beiden gespaltenen Einzelsalze würde dann durch folgende Formel dargestellt werden müssen:

$$2[\text{r-}\beta\text{-Pipecolinbitartrat}] + 1\,{}^1\!/_2\,H_2O \rightleftarrows [\text{l-}\beta\text{-Pipecolinbitartrat} + H_2O] + [\text{d-}\beta\text{-Pipecolinbitartrat} + {}^1\!/_2 H_2O].$$

Ich schritt nun dazu, die Temperatur, bei der die eben beschriebene Umwandlung stattfindet, genauer zu ermitteln. Zu diesem Zwecke wählte ich die tensimetrische Bestimmungsmethode vermittelst des Bremer-Froweinschen Differentialtensimeters. Da im vorliegenden Falle die racemische Verbindung ohne Wasser, die gespaltenen Einzelsalze beide mit Wasser krystallisieren, so kam es hier darauf an, Tensionsgleichheit herzustellen zwischen der gesättigten Lösung des partiell racemischen Salzes einerseits und dem bei der Umwandlung frei werdenden Krystallwasser des äquimolekularen Gemenges der beiden Einzelsalze

andrerseits. Im Umwandlungspunkt wird dann nur die Tension des freien Wassers gemessen.



Es wurden also zunächst circa 3 g des partiell racemischen Salzes, mit 0,4 g Wasser verrieben, in die Kugel d gebracht. Dann wurden genau äquimolekulare Mengen (und zwar 3,2 g) der beiden anderen Salze mit einander vermischt und im Trockenschranken etwa eines halben Moleküls Wasser beraubt. Dies geschieht, damit man sicher sein kann, dass nur die Tension des Krystallwassers gemessen wird, was durch Anwesenheit einer auch nur sehr geringen Feuchtigkeitsmenge vereitelt werden würde.

Das so erhaltene inhomogene Produkt wurde innigst verrieben und in die Kugel c gefüllt. Hierauf wurde die U-Röhre bis etwa zur Hälfte mit Öl gefüllt, das vorher durch Erhitzen von Luft und Wasser befreit worden war. Nachdem das Öl durch vorsichtiges Neigen zu gleichen Teilen auf die Kugeln a und b verteilt worden war, wurde das Tensimeter bei f und g zugeschmolzen.

Endlich wurde sorgfältig evakuiert, wobei der von c und d ausgehende Wasserdampfstrom die Luft verdrängt, und, sobald es luftleer, das Tensimeter bei e zugeschmolzen.

Die Erwärmung des Apparates wurde in einem gläsernen Thermostaten vorgenommen, derart, dass bis 35° schneller geschritten, dann aber die Temperatur immer nur um $^1/_2$° gesteigert und jedesmal gewartet wurde, bis sich das Ölniveau konstant eingestellt hatte.

Es wurden dabei folgende Tensionsdifferenzen beobachtet:

Temperatur:	Tensionsdifferenz:
35°	16 mm
35½	14½
36	11
36½	9
37	6½
37½	5
38	3
38½	1
39	0
39½	0

Tensionsgleichheit war bei 39° eingetreten; in diesem Punkte liegt also die Umwandlungstemperatur.

Zur Kontrolle des so erhaltenen Resultates führte ich noch einige Löslichkeitsbestimmungen bei 39° aus.

Weiter oben, bei der Erörterung der Umwandlungstemperatur racemischer Verbindungen, war dargelegt worden, dass bei der Umwandlungstemperatur gleiche Löslichkeit vorhanden sein muss

1. für das racemische Salz,
2. für das Gemisch der beiden gespaltenen Einzelsalze,
3. für das racemische Salz unter Zusatz des einen Einzelsalzes,
4. für das racemische Salz unter Zusatz des anderen Einzelsalzes.

Die demgemäss von mir angestellten Versuche hatten folgendes Ergebnis:

100 Teile Alkohol lösen bei 39°

1. r-β-Pipecolinbitartrat 20,02 Teile,
2. Gemisch von l- und von d-β-Pipecolinbitartrat 19,90 Teile,
3. r-β-Pipecolinbitartrat unter Zusatz von l-β-Pipecolinbitartrat 20,07 Teile,

4. r-β-Pipecolinbitartrat unter Zusatz von d-β-Pipecolinbitartrat 20,09 Teile.

Hierdurch wird das obige Resultat bestätigt, dass bei 39° Zerfall des r-β-Pipecolinbitartrats in das l- und das d-β-Pipecolinsalz eintritt gemäss der schon erwähnten Formel

$$2[\text{r-}\beta\text{-Pipecolinbitartrat}] + 1\,{}^1\!/_2\,H_2O \rightleftharpoons [\text{l-}\beta\text{-Pipecolinbitartrat} + H_2O] + [\text{d-}\beta\text{-Pipecolinbitartrat} + {}^1\!/_2 H_2O].$$

Lebenslauf.

Ich, Otto Ulrich Bobertag, bin geboren am 22. Februar 1879 als Sohn des Professors Dr. Felix Bobertag zu Breslau. Hierselbst besuchte ich von Ostern 1885 ab das Realgymnasium zum heiligen Geist, das ich Ostern 1898 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Darauf widmete ich mich an der hiesigen Universität dem Studium der Chemie. Das Verbandsexamen bestand ich am 31. Juli 1901, das Rigorosum am 27. Mai 1903.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Übungen der folgenden Herren Dozenten:

Abegg, Ahrens, Ebbinghaus, Frech, Freudenthal, Heydweiller, Hintze, Kükenthal, F. W. Küster, Ladenburg, London, O. E. Meyer, Muther, Neumann, Scholtz, Sombart, Stern, Thilenius.

Ihnen allen sage ich meinen besten Dank.

Thesen.

I.

Die neue, von Dennstedt angegebene Methode der organischen Elementaranalyse bedeutet gegenüber der alten Methode keinen wesentlichen Fortschritt.

II.

Neben der von Blomstrand aufgestellten Konstitutionsformel für die Diazobenzolverbindungen besitzt auch die Kekulésche Formel noch eine gewisse Berechtigung.

III.

Kant hat die Apriorität von Raum und Zeit sowie der Kategorien nicht erwiesen.